

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

Cardiomiopatia Periparto
Miguel Lopes Relvas de Carvalho

Orientador:

Dr. Paulo Alexandre Neto Palma

Porto, 2016

Miguel Lopes Relvas de Carvalho

Cardiomiopatia periparto

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar.

Área: Cardiologia

Trabalho efetuado sob a orientação do:

Dr. Paulo Alexandre Neto Palma

Assistente Hospitalar Graduado de Cardiologia e Professor Convidado no ICBAS

Afiliação: Centro Hospitalar do Porto

2015-2016

Agradecimentos

Ao Dr. Paulo Palma pelo pela sua disponibilidade e pelos conhecimentos transmitidos que foram fundamentais ao desenvolvimento deste trabalho.

À minha família e aos meus amigos, pela enorme compreensão e paciência demonstradas.

Índice

Agradecimentos.....	III
I. Resumo.....	6
II. Abstract.....	7
III. Abreviaturas.....	8
IV. Objetivos	10
V. Métodos	10
VI. Definição	10
VII. Epidemiologia.....	11
Papel do uso prolongado de tocolíticos	12
Idade materna avançada, múltiparas, gravidez gemelar e técnicas de reprodução assistida	12
VIII. Etiologia.....	13
Inflamação e <i>stress</i> oxidativo	13
Miocardite infecciosa.....	14
Prolactina na patogénese da CMP	14
Hipótese autoimune	15
Disrupção da apoptose	16
Genética	16
<i>Stress</i> hemodinâmico durante a gravidez.....	17
Nutrição	17
IX. Apresentação Clínica.....	17
X. Diagnóstico.....	18
Eletrocardiograma.....	19
Radiografia.....	19
Ecocardiograma	19
Ressonância magnética cardíaca.....	20
Biomarcadores	21
Técnicas invasivas	22
XI. Tratamento.....	22
Tratamento standard	22
Tratamento experimental	23
Bromocriptina.....	23

Pentoxifilina	24
Levosimendan	24
Imunoglobulinas.....	25
Intervenções	25
XII. Prognóstico	26
Numa gravidez subsequente	27
XIII. Discussão e Conclusão	30
XIV. Bibliografia.....	33

I. Resumo

A cardiomiopatia periparto é uma doença potencialmente ameaçadora de vida caracterizada por uma disfunção sistólica ventricular esquerda que surge entre o último trimestre da gravidez e o período pós-parto precoce, em mulheres previamente saudáveis. A sua incidência tem uma grande variabilidade geográfica – mostra-se mais frequente no Haiti e na África do Sul e menos frequente nos Estados Unidos da América e em Israel. A apresentação clínica inclui sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, podendo por vezes se manifestar de forma atípica (fenómenos tromboembólicos).

A etiopatogenia da cardiomiopatia periparto não está completamente esclarecida: dados clínicos e experimentais identificaram a inflamação, os processos autoimunes, a apoptose e a insuficiência microvascular cardíaca como achados típicos da sua patofisiologia. O tratamento da insuficiência cardíaca inclui o recurso às classes de fármacos convencionais como: diuréticos, β -bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas dos recetores da angiotensina. O tratamento eficaz reduz as taxas de mortalidade e aumenta o número de mulheres que recuperam por completo a função ventricular esquerda.

Foi recentemente estabelecido que desequilíbrios do *stress* oxidativo típicos da gravidez desencadeiam uma clivagem proteolítica da prolactina num fragmento de 16-kDa que poderá intervir na patogénese da cardiomiopatia periparto. A inibição da secreção da prolactina pela bromocriptina está sob investigação no tratamento específico da cardiomiopatia periparto e tem mostrado resultados promissores. Outros agentes terapêuticos inovadores incluem a pentoxifilina, o levosimendan e ainda imunoglobulinas endovenosas.

Palavras-chave

Periparto; cardiomiopatia; insuficiência cardíaca; gravidez; bromocriptina

II. Abstract

Peripartum cardiomyopathy is a potentially life-threatening disease characterized by a left ventricular systolic dysfunction that arises between the last trimester of pregnancy and the early post-partum period, in previously healthy women. Its incidence has wide geographic variations: peripartum cardiomyopathy is more common in Haiti and South Africa and less frequent in Israel and in the United States of America. The clinical features include signs and symptoms of heart failure, though it might also present itself atypically (thromboembolic events).

The etiopathogenesis of peripartum cardiomyopathy is still not completely understood: clinical and experimental data identified inflammation, autoimmune processes, apoptosis and cardiac microvascular insufficiency as typical findings of its pathophysiology. The treatment of the associated heart failure includes the use of conventional pharmacological agents as diuretics, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Effective treatment reduces mortality rates and increases the number of women who completely recover their left ventricular function.

It has been recently established that unbalances in the typical oxidative stress of the human pregnancy trigger a proteolytic cleavage of prolactin into a 16-kDa fragment with a possible role in the pathogenesis of peripartum cardiomyopathy. The inhibition of the secretion of prolactin through the use of bromocriptine is currently under investigation as a promising specific form of therapy. Other innovative therapeutic agents include pentoxifylline, levosimendan and intravenous immunoglobulins.

Key-words

Peripartum; cardiomyopathy; heart failure; pregnancy; bromocriptine

III. Abreviaturas

AAP - Academia Americana de Pediatria

ARAs - Antagonistas dos recetores da angiotensina

ART - Técnicas de reprodução assistida

AVC - Acidentes vasculares cerebrais

BNP - Peptídeo natriurético cerebral

CDI - Cardioversor desfibrilador implantável

CDP - Cardioversor desfibrilhador portátil

CMDI - Cardiomiopatia dilatada idiopática

CMI - Cardiomiopatia isquémica

CMP - Cardiomiopatia periparto

DAC - Doença arterial coronária

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

ECG - Eletrocardiograma

ECMM - Ecocardiografia de modo-M

ECTT - Ecocardiografia transtorácica

EUA - Estados Unidos da América

FdE - Fração de encurtamento

FEVE - Fração de ejeção ventricular esquerda

hsPCR - Proteína C reativa de alta sensibilidade

IC - Insuficiência cardíaca

IECAs - Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IFN- γ - Interferon gama

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de massa corporal

IVG - Interrupção da gravidez

LDL - Lipoproteínas de baixa-densidade

MP - Micropartículas

NT-proBNP - Pro-peptídeo natriurético cerebral

PCR - Proteína C-reativa

RM - Ressonância magnética

STAT-3 - Proteína transdutora de sinal e ativadora da transcrição 3

TAPSE - Excursão sistólica do plano anular tricúspide

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

IV. Objetivos

No presente trabalho, procura-se fazer uma revisão bibliográfica dos artigos publicados de maior relevância científica sobre a cardiomiopatia periparto (CMP), fazendo uma exposição do conhecimento atual sobre a epidemiologia, a etiologia, a apresentação clínica, os potenciais mecanismos patofisiológicos, o diagnóstico, o tratamento (com especial enfoque nas novas terapêuticas específicas atualmente em estudo) e o prognóstico desta patologia.

V. Métodos

Na elaboração desta revisão, foram selecionados artigos publicados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015, na base de dados "PubMed" com as seguintes palavras-chave: [peripartum; cardiomyopathy; heart failure]. Os resultados foram depois filtrados de acordo com o seu tipo de publicação e idioma (inglês).

Na análise desta bibliografia foram identificados pontos-chave que mereceram investigação adicional, nomeadamente o tratamento inovador com bromocriptina, pentoxifilina, levosimendan e o recurso a dispositivos implantáveis.

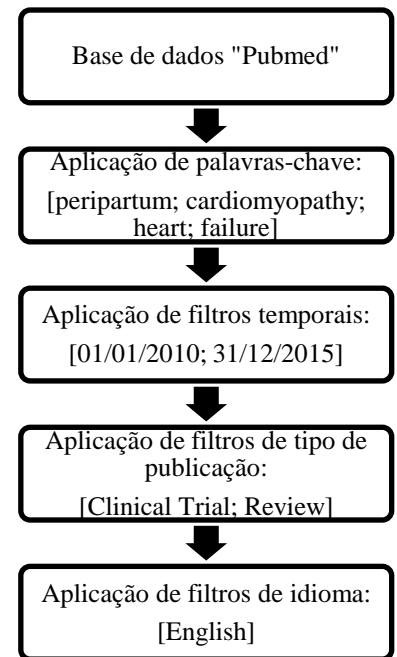


Ilustração I: Método utilizado na elaboração da revisão

VI. Definição

A CMP é uma forma de cardiomiopatia dilatada que se apresenta em mulheres na fase final da gravidez ou nos primeiros meses após o parto. (1) A gravidez é um período crítico na vida da mulher em que o coração e outros órgãos sofrem alterações hemodinâmicas e imunológicas significativas que em certos casos se podem tornar problemáticas.(2)

Os critérios diagnósticos usados para definir a cardiomiopatia periparto incluem:

1. O desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) no último mês de gravidez ou nos primeiros 5 meses do pós-parto.
2. A ausência de outra causa identificável de IC.
3. A ausência de doença cardíaca antes do último mês da gravidez.
4. Disfunção sistólica ventricular esquerda demonstrada por ecocardiografia clássica (fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) <45%, fração de encurtamento (FdE) <30%, ou

ambos, com ou sem uma dimensão telediastólica do ventrículo esquerdo $> 2,7 \text{ cm/m}^2$ de superfície corporal).

O Grupo de Estudos da IC da Sociedade Europeia de Cardiologia recentemente expandiu a definição da CMP para "uma cardiomiopatia que se apresenta com IC secundária a disfunção sistólica ventricular esquerda no fim da gravidez ou nos meses que se seguem ao parto, em que nenhuma outra causa de IC foi encontrada".(1)

VII. Epidemiologia

A incidência da CMP tem grandes variações regionais e verifica-se uma prevalência aumentada nas populações africanas.(3) Estudos estimam uma incidência de 1 em cada 299 nados vivos no Haiti, 1 em cada 1000 nados vivos na África do Sul e de aproximadamente 1 em cada 2289 a 4000 nados vivos nos Estados Unidos da América (EUA). A Nigéria (a tribo Hausa em particular) apresenta a maior incidência de CMP a nível mundial (1 em cada 100 nados vivos). Costumes tribais como a ingestão de sal de lagos secos (*kanwa*) no período periparto podem ser responsáveis por sobrecargas de volume que resultam em CMP.(4) Shani et al. estudaram 36 mulheres com CMP ao longo de 18 anos num coorte retrospectivo com base num centro médico terciário em Israel, que sugeriu uma prevalência local de CMP de 1 em 5000 nados vivos.(5)(6)

Múltiplos fatores de risco são tradicionalmente mencionados na literatura, tal como a multiparidade, a idade materna avançada, a raça, gestação gemelar, obesidade, e baixo grau socioeconómico(2)(3)(4)(5)(7)(8)(9). Estudos mais recentes têm identificado também a hipertensão gestacional, a hipertensão crónica, e a pré-eclampsia como potenciais fatores de risco para a CMP.

No estudo prospetivo de Huang et al., realizado na província de Shandong (China) com uma amostra de 52 doentes, a hipertensão foi identificada, por regressão logística multivariada, como um fator de risco independente para a CMP (OR=1,68; $p<0,05$)(10). Este mesmo estudo identificou elevações nos níveis séricos da proteína C reativa de alta sensibilidade (hsPCR) e a ocorrência de infeções respiratórias como possíveis fatores de risco independentes para CMP (OR=1,86; $p<0,05$ e OR=2,87; $p<0,01$ respetivamente)(10). Bello et al. realizaram uma meta-análise com base em 22 estudos (com um total de 979 doentes) que demonstrou uma prevalência aumentada de pré-eclampsia (22% vs. 5%), hipertensão (37% vs. 22-27%) e gestações múltiplas (9% vs. 3%) em doentes com CMP quando comparadas com a população geral(11).

Entre 2004 e 2011, Kolte et al. identificaram 34.219 mulheres com idades entre 15 e 54 anos (média de $30,3 \pm 7,0$ anos) diagnosticadas com CMP nos EUA, na maior coorte de doentes com CMP descrito até à data. Neste período, nos EUA, terão sido efetuados 33.118.166 partos em mulheres desta faixa etária - a incidência da CMP rondou assim os 10,3 por 10.000 nados vivos (1:986). No estudo, a incidência da CMP aumentou com a idade e o seu valor máximo foi em mulheres com idades entre os 40 e os 54 anos (36,7 por 10.000 nados vivos). Quando estratificado de acordo com a raça/etnia, a CMP mostrou uma maior incidência em afro-americanos e uma menor incidência em hispânicos. Quando estratificado de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco conhecidos para a CMP, mulheres com hipertensão crónica mostraram uma maior incidência de CMP (267,5 por 10.000 nados vivos). A presença de eclampsia e de diabetes mellitus associou-se também a uma maior incidência.(1)

Na coorte, a incidência de CMP aumentou significativamente de 8,5 por 10.000 nados vivos em 2004 para 11,8 por 10.000 nados vivos em 2011. É possível que a incidência da CMP tenha acompanhado o aumento da prevalência dos fatores de risco estabelecidos para a CMP e de outras co-morbilidades cardiovasculares em mulheres grávidas.(1)

Papel do uso prolongado de tocolíticos

Os tocolíticos são fármacos inibidores das contrações uterinas usados na supressão do trabalho de parto prematuro. Incluem a terbutalina, o salbutamol, a ritodrina e o sulfato de magnésio.(4)

Fisiologicamente, os agentes tocolíticos atuam através dos recetores adrenérgicos β -1 e β -2, condicionando taquicardia, hipocalémia e hiperglicemia. Estes efeitos combinados com outras alterações fisiológicas da gravidez, incluindo a secreção aumentada de aldosterona e de hormona antidiurética podem resultar numa redução da excreção de sódio e de água. Consequentemente, estes agentes associam-se a sobrecarga de volume e a taquicardia persistente que podem ter um papel na patogénese da CMP.(4)

Idade materna avançada, múltiparas, gravidez gemelar e técnicas de reprodução assistida

Apesar da idade materna avançada e da multiparidade terem sido identificadas como potenciais fatores de risco, 24-37% dos casos têm sido identificados em primíparas jovens. Num estudo de Fett et al., um terço da amostra desenvolveu CMP na primeira gravidez, com uma

idade média de 31,8 anos.(4) Num estudo de Kolte et al., a idade média das doentes diagnosticadas com CMP era de $30,3 \pm 7,0$ anos.(1)

Na coorte retrospectiva de Shani et al., uma grande proporção (36,1%) das doentes com CMP tinha concebido através de técnicas de reprodução assistida (ART). Neste subgrupo de doentes, a idade materna era significativamente superior ($36,8 \pm 6$ vs. $31,6 \pm 5$ anos) e uma maior proporção de doentes era primípara (63,9% vs. 37,5%) e/ou apresentava uma gravidez multifetal (33,3% vs. 4,2%). A ART não foi considerada um fator de risco independente após o controlo para a idade materna, paridade, método de parto e gravidez multifetal.(5)

VIII. Etiologia

A etiologia da CMP permanece desconhecida. Várias hipóteses e teorias têm sido propostas, mas não há evidência clínica que esclareça de forma definitiva a origem desta patologia.(4)(6)(7)(8)(10)(12)(14)

Inflamação e stress oxidativo

A inflamação do miocárdio (miocardite) foi considerada desde sempre uma das possíveis etiologias da CMP.(4)(8)(14)

Em doentes com CMP, vários estudos demonstraram uma maior presença de marcadores inflamatórios como: o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o interferon gama (IFN- γ), a interleucina-6 (IL-6), a proteína C-reativa (PCR) e o recetor solúvel sFas/Apo-1, sugerindo a participação da inflamação na patogénese.(2)(4)(8)(14)

A sobre-expressão de citocinas inflamatórias resulta em efeitos inotrópicos negativos e consequentemente em disfunção ventricular esquerda, edema pulmonar, *remodeling* ventricular e cardiomiopatia.(4)

Os efeitos terapêuticos de fármacos como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), das estatinas e das imunoglobulinas na CMP podem derivar da sua eficácia na redução dos níveis dos marcadores inflamatórios.(4) O tratamento da CMP com pentoxifilina baseia-se também no efeito anti-inflamatório deste fármaco, que mostrou benefícios clínicos num ensaio não-randomizado com 58 doentes realizado por Sliwa et al.(8)

A ausência de melhoria clínica na CMP associa-se a níveis persistentemente elevados de IFN- γ , o que sugere que um estado pro-inflamatório persistente é um importante marcador de prognóstico.(8)

Miocardite infecciosa

A gravidez é considerada um estado imunocomprometido como resultado de uma inibição da resposta imune celular e humoral, que predispõe a ocorrência de infecções oportunistas. Estudos animais têm revelado uma incidência aumentada de miocardite infecciosa (por *Coxsackievirus* e *Echovirus*) em ratos grávidos. (4) Alguns estudos realizados em humanos têm implicado infecções por estes agentes na patogénese da CMP, contudo os resultados obtidos até ao momento têm se mostrado contraditórios e não permitem estabelecer uma relação causal.(4)(8)

Na coorte de O'Connell et al., 29% da amostra (mulheres com CMP) apresentava miocardite comprovada por biópsia, enquanto que no estudo de Midei et al. a proporção rondava os 77%. Rizeq et al. demonstraram uma menor prevalência de miocardite no grupo de doentes com CMP (8,8%) quando comparado com doentes com cardiomiopatia dilatada idiopática (CMDI) com uma idêntica distribuição de sexo e idade (9,1%).(4)(8)

Para além da miocardite viral, uma resposta inflamatória à infeção por *Chlamydia* poderá também estar ligada ao desenvolvimento de CMP. Títulos elevados de imunoglobulinas circulantes A e G *anti-Chlamydia* em doentes com CMP têm sido associados a um pior prognóstico.(4)

O vírus da imunodeficiência humana, por outro lado, não parece estar implicado na CMP.(8)(15)

Prolactina na patogénese da CMP

Durante a gravidez, há uma melhoria do mecanismo de defesa antioxidante sob o controlo da proteína transdutora de sinal e ativadora da transcrição 3 (STAT-3). A STAT-3 promove a produção de superóxido dismutase (enzima antioxidante) e a sinalização anti-apoptótica, inibindo a ocorrência de processos inflamatórios e fibróticos. A deleção do gene STAT-3 aumenta o *stress* oxidativo sobre as células e serve de trigger na ativação da catepsina D dos cardiomiócitos. Esta, por sua vez, cliva a prolactina (23-kDa) numa subforma de 16-kDa que desempenha funções anti-angiogénicas, pro-apoptóticas, pro-inflamatórias e cardiotóxicas, facto já confirmado em modelos animais.(2)(4)(8)(9)(16)

Num estudo de Sliwa et al., doentes com diagnóstico de CMP demonstraram níveis séricos aumentados de lipoproteínas de baixa-densidade (LDL) oxidadas, indicativas de um *stress* oxidativo ampliado, tal como elevações nos níveis séricos da catepsina D, da prolactina e do fragmento de 16 kDa.(16)(17)

A identificação desta cascata patogénica levou à introdução de agonistas do recetor D2 como a bromocriptina e a cabergolina (que reduzem a secreção da prolactina pela hipófise anterior) no tratamento da CMP.(4)(6)(8)

Hipótese autoimune

Alguns autores defendem que a CMP se trata de um distúrbio autoimune, relativamente agudo e órgão-específico. Autoanticorpos dirigidos a componentes dos cardiomiócitos têm sido implicados como importantes agentes na patogénese da CMP. Warraich et al. investigaram o papel da imunidade humoral na CMP, tendo identificado elevados títulos de imunoglobulinas dirigidas à cadeia pesada da miosina no soro de doentes com CMP, mas não em mulheres saudáveis ou com cardiomiopatia dilatada idiopática. Títulos persistentemente elevados relacionam-se com uma dimensão ventricular esquerda aumentada, com uma diminuição da função ventricular e com um pior estado funcional do doente.(4)(9)(14)

Esta reação autoimune pode resultar do processo de involução do útero. Neste período do pós-parto, há uma rápida degeneração do tropocolagénio uterino por enzimas colagenolíticas, que resulta na libertação de actina e de miosina para a circulação materna. Anticorpos dirigidos à actina e miosina resultantes da degradação do útero podem sofrer reação cruzada com as proteínas encontradas nos cardiomiócitos, desencadeando a CMP.(4)

Antigénios fetais que são libertados para a circulação materna durante a gestação são habitualmente destruídos por respostas imunes maternas. Contudo, durante a gravidez, o sistema imunitário da mulher sofre modulações que podem diminuir a *clearance* dos antigénios que entram em circulação. Nestas circunstâncias, os antigénios fetais podem fixar-se aos cardiomiócitos maternos. Ao longo da recuperação imunológica do período pós-parto, os antigénios fetais são reconhecidos como estranhos, o que origina uma resposta imune, que também poderá ser uma das bases da patogénese da CMP.(4)(14)

Disrupção da apoptose

A apoptose constitui um importante mecanismo homeostático e a sua disrupção pode resultar numa anormal proliferação celular ou numa morte celular excessiva. Doentes com IC avançada manifestam frequentemente índices apoptóticos aumentados no tecido cardíaco.(4)

Estudos recentes têm vindo a evidenciar uma crescente disfunção da contractilidade ventricular esquerda na presença de uma sobre-expressão da caspase (protease que medeia a apoptose). Em modelos animais da CMP, a administração de inibidores da caspase tem resultado numa redução da disfunção sistólica e do *remodeling* e num aumento da sobrevivência.(4)

A ativação da via extrínseca através da interação de sFas com o seu ligando também desencadeia a apoptose celular. A inibição desta interação deprime a apoptose, melhora a espessura cicatricial e diminui o *remodeling* ventricular. Sliwa et al demonstraram que níveis aumentados de sFas em doentes com CMP se associam a piores *outcomes*.(4)(8)

Genética

Dados de associação genética na CMP são limitados e derivam essencialmente de pequenas séries.

Morales et al. analisaram 520 pedigrees incluídos na base de dados "*Familial Dilated Cardiomyopathy Research Project*". 19 foram submetidos a uma análise mutacional dos genes de suscetibilidade reconhecidos na CMDI. 5 das doentes tinham CMP: 3 possuíam mutações hereditárias dos genes MYH7, SCN5A, PSEN2; 2 possuíam mutações esporádicas dos genes MYH6 e TNNT2.(14)(18)

Van Spaendonck-Zwarts et al. identificaram 5 casos de CMP entre 90 famílias com história de CMDI. O mesmo grupo fez depois um *screening* cardiológico a familiares de primeiro grau de 3 doentes com CMP (seguidas desde 1990) com uma recuperação incompleta da função cardíaca. Nas três famílias submetidas a *screening*, foi identificado pelo menos um caso de CMDI previamente não-diagnosticado. Na fase final do estudo, foi feita uma análise genética dos casos índice das 5 famílias com CMDI com pelo menos 1 caso de CMP e das 3 doentes com CMP. Nestes casos, não foram identificadas mutações nos genes MYH7 e TNNT2. Contudo, numa das famílias, foi identificada uma mutação potencialmente patogénica (c.149A>G, p.Gln50Arg) do gene (TNNT1) responsável pela troponina C na doente índice, na sua mãe com CMDI e ainda numa das suas duas tias-avós também diagnosticadas com CMDI.(14)(19)

A associação genética da CMP ainda não está comprovada. Contudo, se confirmada em estudos de maiores dimensões, poderá abrir as portas ao screening genético desta patologia.(4)(14)

Stress hemodinâmico durante a gravidez

A gravidez é um estado hipermetabólico caracterizado por uma queda de 30% na resistência vascular sistêmica e por um aumento de 30 a 40% no débito cardíaco no segundo e terceiro trimestre. As alterações hemodinâmicas cardiovasculares não resolvem completamente até à 12ª semana do pós-parto.(4)

Um estudo por Geva et al. demonstrou que ocasionalmente ocorre um *remodeling* ventricular esquerdo como resposta às alterações hemodinâmicas de uma gravidez normal. Lampert et al. sugerem que apesar da anatomia ventricular esquerda poder regressar ao normal, nos casos de CMP, a reserva contrátil permanece sub-ótima.(4)

Nutrição

Inicialmente assumiu-se que a nutrição poderia ter um papel significativo na patogénese da CMP. A persistente ocorrência da doença em doentes bem nutridas resultou na rejeição desta hipótese.(4)

De qualquer modo, casos de CMP em associação com deficiências de selénio foram relatadas na região Sahel da África. Porém, os resultados não têm sido uniformes e em regiões como o Haiti, nenhuma correlação foi encontrada entre as deficiências de selénio e a CMP.(4)

IX. Apresentação Clínica

As manifestações de uma gravidez normal e/ou pós-parto são semelhantes aos encontrados na IC, o que contribui para o frequente atraso no diagnóstico de CMP. Dispneia e taquicardia são os sintomas iniciais mais comuns. Contudo, queixas como dor torácica, tosse e dor abdominal são também descritas e podem camuflar a patologia subjacente. Sintomas inespecíficos como fadiga crónica, vômitos, mal-estar e palpitações são frequentemente encontrados.(4)(20)

O estabelecimento do diagnóstico de CMP requer um alto grau de suspeição e deve ser substanciado com achados clínicos apropriados. Sinais comuns incluem uma pressão venosa

jugular aumentada, a presença de S3, crepitações pulmonares, hepatomegalia e evidência de regurgitação tricúspide ou mitral.(4)(7)

A volêmia deve ser avaliada com base em medições do peso e da altura, para cálculo do índice de massa corporal (IMC), e da pressão arterial. Testes sanguíneos (hemograma; balanço hidroeletrólítico; testes de função hepática; perfil lipídico; perfil tiroideu; enzimas cardíacas; estudo imunológico; serologias virais), apesar de inespecíficos para o diagnóstico de CMP, devem ser realizados no momento da apresentação da doente. Um eletrocardiograma (ECG) e um ecocardiograma também devem ser realizados na avaliação da possível IC.(4)

Apesar de existirem sinais clínicos sobreponíveis entre uma gravidez tardia e/ou pós-parto precoce e a CMP, Fett et al. sugeriram uma ferramenta de screening útil para a distinção entre estas duas situações. O teste, que é realizado pela própria doente, abrange 6 elementos: ortopneia, dispneia, tosse inexplicável, edema dos membros inferiores, ganho excessivo de peso no último mês de gravidez e palpitações. Cada categoria deve ser avaliada de acordo com a sua gravidade - de 0 a 2. Quando o *score* total é superior a 4, deve ser realizado uma medição dos níveis séricos do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e um ecocardiograma para determinação da FEVE. Estes exames poderão contribuir para o diagnóstico e, ao mesmo tempo, servir de ponto de referência para a medição da resposta terapêutica.(20)

X. Diagnóstico

O diagnóstico de CMP é geralmente efetuado nos primeiros 6 meses do pós-parto ou, nalguns casos, no pré-parto. A CMP só deve ser diagnosticada após uma cuidadosa exclusão de outras condições médicas como anemia, distúrbios da tiroide, enfarte do miocárdio, sépsis, pré-eclâmpsia grave, valvulopatia, depressão pós-parto, vasculite pulmonar, embolismo de fluido amniótico e embolismo pulmonar.(7)

Na coorte retrospectiva de Shani et al., a maioria (94%) das doentes com CMP foi diagnosticada após o parto. 80% das doentes foi diagnosticada na semana após o parto e o tempo mediano até ao diagnóstico foi de 3 dias. Estudos anteriores, como os apresentados por Fett et al. (2005) e Sliwa et al. (2000) apontam tempos consideravelmente superiores para o estabelecimento do diagnóstico. Um diagnóstico precoce pode constituir um importante fator de prognóstico.(5)

Eletrocardiograma

O ECG de 12 derivações é uma ferramenta diagnóstica de primeira linha em doentes com suspeita de CMP. Apesar de um ECG normal não excluir CMP, a maioria das doentes apresenta anormalidades eletrocardiográficas (alterações do segmento ST e das ondas T, bloqueios de ramos, hipertrofia ventricular esquerda, arritmia ventricular ou supraventricular e desvios do eixo cardíaco) que, embora inespecíficas e semelhantes às encontradas noutras cardiomiopatias dilatadas, podem ser úteis para a monitorização da progressão clínica e como ferramentas prognósticas.(7)(14)

Num estudo de Tibazarwa et al., foram estudadas 78 mulheres diagnosticadas com CMP em centros terciários da África do Sul. A investigação baseou-se numa entrevista clínica e exame físico, seguido de ECG e ecocardiograma. 44 dos 78 casos (56%) foram seguidos com um novo ECG aos 6 meses. Dos 78 casos estudados, 49% manifestava anormalidades *major* no ECG (geralmente associado a patologia cardíaca subjacente significativa), enquanto que 62% apresentava uma ou mais anormalidades *minor*. Apenas 4% das doentes tiveram resultados considerados normais. Das anormalidades *major*, as anomalias da onda T foram as mais comuns (38%), seguidas das anomalias do eixo cardíaco (26%). A presença de anormalidades *major* (inversão da onda T e/ou depressão do segmento ST) ou de uma elevação do segmento ST no ECG realizado ao diagnóstico correlacionou-se com uma FEVE diminuída aos 6 meses de follow-up. Aos 6 meses, 75% das doentes ainda apresentava ECGs anormais.(21)

Radiografia

Sinais radiológicos de IC como a cardiomegalia (caracterizada por um aumento da silhueta cardíaca), linhas B de Kerley, proeminência da vasculatura pulmonar, edema pulmonar e efusões pleurais são frequentemente identificados na radiografia torácica.(7)

Ecocardiograma

O ecocardiograma constitui a ferramenta diagnóstica mais importante na CMP e não está associado a efeitos adversos. A identificação de disfunção sistólica ventricular esquerda é essencial no diagnóstico e outros critérios incluem uma FEVE inferior a 45%, uma FdE inferior a 30% na ecocardiografia de modo-M (ECMM) e uma dimensão telediastólica ventricular esquerda superior a $2,7 \text{ cm/m}^2$ de área de superfície corporal. A ecocardiografia transtorácica (ECTT) permite ainda a deteção de trombos murais, regurgitação mitral ou tricúspide, disfunção sistólica ventricular direita e efusões pericárdicas. Ainda não existem estudos que validem a

utilidade de novas técnicas ecocardiográficas como Doppler tecidual, ecocardiografia tridimensional, *speckle tracking* ou *strain rate* no diagnóstico da CMP.(7)(14)

Num estudo de Karaye, procurou-se descrever as alterações da função sistólica ventricular direita na CMP e ainda fazer uma comparação entre as alterações observadas na CMP e na CMDI com base na excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE). 90 doentes foram recrutados para o estudo, ao longo de um período de 8 meses. A média da TAPSE foi significativamente inferior nos doentes com CMP ($12,58 \pm 4,27$ mm) quando comparado com os doentes com CMDI ($14,46 \pm 3,21$ mm). O estudo sugeriu, pela primeira vez, que a função ventricular direita sofre um maior declínio CMP que na CMDI.(22)

Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética (RM) cardíaca tem sido largamente utilizada na avaliação de anormalidades obstétricas, placentárias e fetais em doentes grávidas. A utilização de gadolínio endovenoso está contraindicada na gravidez e só deve ser considerada quando absolutamente necessária e apenas após discussão dos riscos e benefícios do procedimento com a doente. Mulheres em lactação que recebem contraste iodado ou gadolínio podem continuar a amamentação sem interrupção.(7)

Apesar de terem sido levantadas questões de segurança em relação à segurança da mãe e do feto, até à data, não surgiram relatos que sugerissem que a utilização da RM sem gadolínio durante a gravidez resultasse em efeitos deletérios. O papel da RM cardíaca tem sido investigado num número limitado de estudos com pequenas populações de doentes com CMP. Tem sido particularmente útil na identificação de locais para biópsia endomiocárdica.(7)(14)

Marmursztejn et al. descreveram os resultados do estudo por RM cardíaca com gadolínio em duas doentes com CMP. Na primeira doente não foram encontradas áreas de realce, tendo havido uma recuperação da função cardíaca normal no follow-up. Na segunda doente foram identificadas várias áreas de realce tardio, tendo a disfunção ventricular esquerda persistido no follow-up clínico. (7) Diferenças nos resultados do estudo por RM entre doentes com CMP podem estar relacionadas com variações na patofisiologia, no grau de inflamação miocárdica, no grau de envolvimento do miocárdio e ainda na gravidade ou duração da doença.(23)

A RM realizada na apresentação inicial do doente permite eliminar alguns diagnósticos diferenciais como a cardiomiopatia de "stress" ou "Takotsubo" e a cardiopatia isquémica. Além disso, permite distinguir formas inflamatórias e não-inflamatórias de CMP, o que pode ser útil

não só para guiar a investigação etiológica, como também no momento da decisão terapêutica. A RM pode ainda ter valor na estratificação prognóstica, ao avaliar a dimensão ventricular esquerda e a função e reserva contráctil. Baruteau et al. propuseram a realização sistemática da RM cardíaca em todos os casos de CMP, tanto num estadio agudo como no follow-up tardio.(23)

Biomarcadores

Há dados limitados em relação à utilização de biomarcadores no diagnóstico e na terapêutica da CMP. Hu et al. avaliaram prospetivamente 106 doentes com CMP recém-diagnosticada e efetuaram medições da concentração séria de troponina T até 2 semanas após o diagnóstico da doença. O estudo demonstrou que uma concentração inicial de troponina T superior a 0,04 ng/mL previa uma disfunção ventricular esquerda persistente aos 6 meses de follow-up. Fett et al. demonstraram que os níveis da porção N-terminal do pro-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) e da PCR estavam marcadamente elevados em doentes com CMP aguda quando comparada com controlos. Forster et al. demonstraram que os níveis base de PCR eram semelhantes em doentes com posterior recuperação completa e nos doentes sem recuperação, enquanto que os níveis medianos séricos de base de NT-proBNP eram significativamente mais elevados em doentes sem posterior recuperação.(7)

No estudo de Walenta et al., foi avaliada a eficácia da utilização de micropartículas (MP) como marcadores diagnósticos da CMP. A disrupção da integridade endotelial representa um evento crucial na iniciação e no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Vesículas de MP são libertadas pelas células endoteliais durante a ativação/apoptose celular e tomam um papel de relevo como moléculas bioativas. MP são também libertadas por plaquetas, monócitos e leucócitos e podem servir de indicadores de eventos subsequentes como a formação de coágulos e ativação inflamatória. Doentes com CMP foram comparadas com mulheres da mesma faixa etária, tanto saudáveis como com cardiomiopatia isquémica (CMI) ou doença arterial coronária (DAC), em diferentes fases da sua vida reprodutiva (grávidas; no pós-parto; não-grávidas). MP endoteliais estavam elevadas nas mulheres com CMP quando comparadas com os outros grupos ($p<0,001$). O aumento na CMP derivou de um aumento das MP endoteliais de ativação mas não das apoptóticas. MP plaquetárias estavam também aumentadas nas mulheres com CMP quando comparadas com o grupo de CMDI ($p<0,001$). MP monocitárias estavam significativamente aumentadas no grupo com CMP relativamente ao grupo com DAC ($p<0,001$). O grupo concluiu que o perfil de MP pode, a longo-prazo, ser usado para distinguir a CMP de uma gravidez normal, de IC e de doenças vasculares.(24)

Técnicas invasivas

A avaliação invasiva, como a cateterização cardíaca ou a biópsia endomiocárdica, é habitualmente desnecessária para o diagnóstico da CMP. As artérias coronárias tipicamente não mostram alterações e a biópsia endomiocárdica geralmente revela anormalidades inespecíficas (edema; inflamação; hipertrofia; fibrose) que não contribuem para o diagnóstico.(7)

XI. Tratamento

Tratamento standard

A terapêutica da IC em mulheres grávidas é análoga ao tratamento desta patologia na população geral. A terapêutica não-farmacológica passa pela restrição de sal na dieta (<1,5 g/dia), pela restrição de fluidos em doentes com sobrecarga de volume, pela monitorização diária do peso, e por medições regulares da pressão arterial. Repouso absoluto não é recomendado a não ser que a condição limite a atividade física. A terapêutica deve ser personalizada de forma a apenas serem utilizados fármacos seguros para a gravidez e lactação.(4)

A furosemida, um diurético de ansa, reduz a pré-carga e melhora a congestão vascular pulmonar e o edema periférico. Durante a gravidez, é fundamental monitorizar de forma cuidada o estado de volume da doente, uma vez que a desidratação induzida por diuréticos pode resultar em oligohidrâmnios, numa redução da perfusão uterina e num subsequente agravamento da acidose metabólica materna. Tanto os diuréticos de ansa como as tiazidas são relativamente seguros durante a gravidez. Apesar da sua excreção no leite materno, nenhum caso de toxicidade por furosemida em recém-nascidos foi identificado até à data, sendo por isso considerado compatível com o aleitamento materno.(4)

O papel dos diuréticos poupadores de potássio na CMP é controverso devido a efeitos teratogénicos e antiandrogénicos relatados em modelos animais (apesar de nenhuma teratogenicidade ter sido comprovada em humanos). A espironolactona está atualmente aprovada pela Academia Americana de Pediatria (AAP) para tratamento da IC durante o pós-parto.(4)

Os IECAs e antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs), apesar de diminuírem de forma significativa a mortalidade por IC na população geral, estão contraindicados em doentes grávidas com CMP. São fármacos altamente teratogénicos tanto durante a gravidez, como na lactação. Contudo, de acordo com a AAP, o enalapril e o captopril podem ser administrados de forma segura durante a lactação.(4)

A digoxina é relativamente segura tanto durante a gravidez como na lactação, desde que os seus níveis sejam mantidos no intervalo terapêutico. Os nitratos e a hidralazina também constituem opções de tratamento relativamente seguras durante a gravidez e podem ser usados em combinação para reduzir a pós-carga.(4)

Tem sido demonstrado que o metoprolol, o carvedilol e o bisoprolol reduzem o risco de arritmias ventriculares, morte súbita e a mortalidade total. É imperativo usar bloqueadores β -1-seletivos de forma a evitar atividade anti-tocolítica.(4)

A duração da terapêutica médica na CMP é outro ponto importante. Apesar da recuperação da função ventricular ocorrer tipicamente nos primeiros 6 meses, tem sido documentada a recorrência da IC após uma normalização inicial. A continuação de um IECA e de um β -bloqueador pode ser necessária indefinidamente. Se interrompida após a normalização da FEVE, ecocardiogramas seriados são recomendados para monitorizar a função cardíaca.(4)

Tratamento experimental

Bromocriptina

O tratamento com agonistas dos recetores da dopamina como a bromocriptina e a cabergolina, que reduzem a secreção de prolactina pela hipófise anterior, podem facilitar a recuperação ventricular na CMP.(4)(6)(16)

Um estudo prospetivo, randomizado, realizado por Sliwa et al. em mulheres com CMP recém-diagnosticada comparou os *outcomes* de 10 doentes submetidas ao tratamento *standard* com o de 10 doentes a receber, para além do tratamento *standard*, bromocriptina por 8 semanas (2,5 mg duas vezes por dia por 2 semanas seguido de 2,5 mg uma vez por dia por 6 semanas). Foram realizadas avaliações clínicas, hemodinâmicas e ecocardiográficas no início do estudo e 6 meses após o diagnóstico. Foram ainda realizadas ressonâncias magnéticas cardíacas 4 a 6 semanas após o diagnóstico nas mulheres tratadas com bromocriptina. A adição de bromocriptina ao tratamento *standard* pareceu resultar numa significativa melhoria da classificação funcional NYHA, na função ventricular esquerda sistólica e diastólica, e no grau de regurgitação mitral funcional. Além disso, apesar da bromocriptina ter inibido a lactação e impossibilitado a amamentação, os recém-nascidos tiveram um crescimento e uma sobrevivência normal.(16)(17)

A bromocriptina foi bem tolerada neste estudo e nenhuma complicação trombótica foram observadas.(17) Contudo, têm sido relatadas frequências aumentadas de eventos trombóticos incluindo enfartes agudos do miocárdio (EAM), acidentes vasculares cerebrais (AVC), convulsões e oclusões das veias retinianas, presumivelmente secundárias ao uso da bromocriptina.(4) Está recomendado que mulheres com CMP tratada com bromocriptina recebam terapia profilática de anticoagulação.(25)

Para além da sua ação no bloqueio da prolactina, a bromocriptina poderá exercer atividade adicional noutros alvos terapêuticos. Efeitos da bromocriptina na pressão arterial, na resistência vascular e nos níveis de norepinefrina plasmáticos de doentes com IC estão descritos há já 30 anos, antes do tratamento com IECAs e β -bloqueadores se ter tornado rotina.(17)

Pentoxifilina

A pentoxifilina é um derivado da xantina que atua como um inibidor não-seletivo da fosfodiesterase, inibindo a produção de TNF- α .(4) Contudo, outros dois fármacos (etanercept e infliximab) que inibem seletivamente o TNF- α não mostraram qualquer efeito benéfico nos sintomas de IC ou na mortalidade em vários ensaios clínicos randomizados.(26)

Outros mecanismos que podem justificar os efeitos terapêuticos da pentoxifilina na CMP incluem a vasodilatação periférica, uma redução da viscosidade sanguínea, uma maior flexibilidade eritrocitária e uma redução da agregação plaquetária.(26)

Sliwa et al. avaliaram o efeito terapêutico da pentoxifilina num estudo prospetivo não-randomizado com uma amostra de 59 doentes da África do Sul. 29 doentes receberam o tratamento farmacológico *standard* (diuréticos; digoxina; β -bloqueadores; IECAs) e 30 doentes receberam a terapia convencional associada a pentoxifilina (400 mg, 3 vezes por dia) por 6 meses. O estudo concluiu que a adição de pentoxifilina à terapêutica médica ótima resulta numa melhoria significativa da FEVE e dos *outcomes* clínicos.(4)(26)

Levosimendan

O levosimendan tem duas principais ações: ação inotrópica positiva através da sensibilização dos miofilamentos ao cálcio; ação vasodilatadora através da abertura dos canais de potássio dependentes de ATP no músculo liso vascular. Este agente tem sido estudado no tratamento de vários estadios da IC com resultados contraditórios.(26) As *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia indicam, no entanto, que o levosimendan pode ser utilizado

na IC aguda associada a hipotensão, hipoperfusão, ou choque, na suspeita que o bloqueio- β é parcialmente responsável pela instabilidade hemodinâmica.(27)

Biteker et al. avaliaram a ação terapêutica do levosimendan num ensaio clínico randomizado e controlado com uma amostra de 24 doentes com diagnóstico de CMP. 12 doentes (grupo de controlo) receberam um tratamento farmacológico convencional e outras 12 doentes (grupo levosimendan) receberam um regime *standard* associado a levosimendan (0,11g/kg/min por 24 h). O período médio de follow-up foi de 20,9 \pm 9 meses. O grupo levosimendan não mostrou vantagens na recuperação (resolução dos sintomas e sinais de IC e uma melhoria na FEVE de 50%) quando comparado com o grupo de controlo. Não foram identificadas diferenças na mortalidade total. Os parâmetros ecocardiográficos no fim do estudo foram semelhantes nos dois grupos (LVEF; diâmetro telediastólico ventricular esquerdo; diâmetro telesistólico ventricular esquerdo).(28) Nenhum outro estudo foi conduzido para avaliar o papel do levosimendan no tratamento da CMP.(26)

Imunoglobulinas

A utilização de imunoglobulinas endovenosas em doentes com miocardite é aceite mas controversa. Como algumas doentes com CMP apresentam evidência de miocardite na biópsia do endocárdio, a utilização de imunoglobulinas endovenosas tem sido proposta como uma possível ferramenta terapêutica. Bozkurt et al. demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa na FEVE de doentes com CMP às quais foram administradas imunoglobulinas endovenosas (2g/kg) quando comparadas com doentes submetidas a uma terapêutica farmacológica convencional isolada.(4)

Intervenções

Se uma doente se mantiver dependente de medicação inotrópica apesar de terapêutica médica ótima, deve ser transferida para um estabelecimento onde balões de contrapulsção intra-aórticos, dispositivos de assistência ventricular e equipas de consulta para transplante estejam disponíveis. A utilização da contrapulsção aórtica e a implantação de dispositivos de assistência ventricular são atitudes terapêuticas que devem ser discutidas com especialistas e individualizadas.(29)

Para mulheres que se apresentem sintomáticas, com disfunção ventricular esquerda grave e com um complexo QRS alargado, 6 meses após a apresentação, apesar de terapêutica médica ótima, a maioria dos clínicos recomenda terapêutica de ressincronização cardíaca e/ou a

colocação de um cardioversor desfibrilador implantável (CDI). A transplantação cardíaca deve ser reservada para doentes em que o suporte circulatório mecânico não é possível ou desejável por razões individuais ou em doentes que não recuperam após 6 a 12 meses com suporte circulatório mecânico.(29)

Duncker et al. realizaram o primeiro estudo observacional prospetivo sobre o *outcome* e o risco arritmogénico em mulheres jovens com CMP recém-diagnosticada. O estudo incluiu 12 mulheres diagnosticadas com CMP. Destas doentes, as que apresentavam uma FEVE \leq 35% foram consideradas para tratamento com cardioversor desfibrilador portátil (CDP) por 3 meses ou até 6 meses quando necessário para recuperação da FEVE. 9 das 12 mulheres apresentava uma FEVE gravemente reduzida (média de 18,3%) na altura da inclusão no estudo, tendo 7 destas recebido um CDP. Durante o período de follow-up mediano com CDP de 81 dias [25;345 dias], foram observados um total de 4 eventos de FV com choques apropriados e de sucesso pelo CDP em três das sete mulheres. Não ocorreram episódios de síncope ou de morte súbita arritmica nas mulheres não tratadas por CDP no período de follow-up de 12 meses, e todas as doentes demonstraram uma relevante melhoria da FEVE e redução dos sintomas de IC no período de estudo sob um regime farmacológico.(30)

Baseado nos dados de Duncker et al., o risco de arritmias letais em mulheres jovens com CMP e com uma redução grave da LVEF aparenta ser elevado e merece uma utilização profilática do CDP. A eficácia do tratamento com este dispositivo só pode ser garantida quando utilizado de forma continua. A compliance neste estudo foi elevada (utilização média do dispositivo de 22h/dia).(30)

XII. Prognóstico

Está relatada uma grande variabilidade no curso clínico de mulheres diagnosticadas CMP. Nalguns casos, os resultados do tratamento são muito positivos - com uma recuperação completa da função ventricular, enquanto que noutros a doença culmina na morte.

Atualmente, ainda há grandes incertezas em relação aos marcadores que podem ser utilizados como fatores de prognóstico. Estudos defendem que a duração do complexo QRS, as dimensões ventriculares esquerdas e a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) na altura do diagnóstico podem ter utilidade prognóstica. O risco de disfunção ventricular esquerda persistente triplica em doentes com uma FdE inferior a 20% e dimensões ventriculares esquerdas telediastólicas superiores a 6 cm na altura do diagnóstico. Um baixo índice de massa

corporal e níveis de colesterol total baixo também se associam a piores resultados terapêuticos. A presença de trombos ventriculares esquerdos, raça afro-americana e uma FEVE inicialmente diminuída servem também como fatores preditores de uma pobre recuperação da função ventricular esquerda.(4)

A função ventricular esquerda é geralmente recuperada nos 6 meses após o diagnóstico e a persistência da IC para além deste prazo associa-se a uma sobrevivência diminuída. Contudo, alguns estudos têm também demonstrado uma recuperação tardia da função ventricular em doentes com CMP. Num estudo de Biteker et al., apenas 30% da população recuperou a sua função ventricular nos primeiros 6 meses de diagnóstico.(4)

No estudo retrospectivo de Pillarisetti et al., uma proporção substancial das 100 doentes com CMP estudadas (42%) recuperou alguma função ventricular esquerda, tendo sido verificada uma recuperação completa em 23% das mulheres. A recuperação completa foi tardia (após 6 meses de tratamento) em 83% das doentes. A idade não foi identificada como um preditor de recuperação da função ventricular esquerda, contudo a raça e o diagnóstico pós-parto alteraram de forma significativa os *outcomes*. As mulheres caucasianas/hispânicas mostraram uma maior recuperação que as mulheres afro-americanas (51% vs. 34%) e uma menor mortalidade (4% vs.16%). A diabetes associou-se também a piores *outcomes*.(32)

Indicadores de bom prognóstico em doentes com CMP incluem diâmetros ventriculares esquerdos telessistólicos e telediastólicos baixos e uma FEVE inicial elevada. Uma boa reserva contráctil inotrópica correlaciona-se positivamente com a recuperação da função ventricular esquerda.(4)

As taxas de mortalidade na África do Sul a 6 meses e 2 anos são respetivamente 10% e 28%. O Brasil e o Haiti têm taxas de mortalidade estimadas a 14-16% a 6 meses; e a Turquia tem uma taxa de mortalidade de 30% a 4 anos.(4) Um estudo retrospectivo conduzido por Pillarisetti et al. em dois centros terciários de saúde (EUA) obteve uma taxa de mortalidade de 11%.(32)

Proteção é necessária particularmente na fase precoce da doença - um estudo de Whitehead et al. sugere que 87% das mortes surgem nos 6 meses iniciais do pós-parto.(30)

Numa gravidez subsequente

Uma das tarefas mais desafiantes é o aconselhamento pré-natal de mulheres pós-CMP. Mesmo quando a função ventricular esquerda recupera completamente após o desenvolvimento

de CMP, há uma probabilidade aumentada de recorrência da patologia durante ou após uma gravidez subsequente.(4)

Num estudo prospetivo realizado por Fett et al., 61 doentes pós-CMP foram avaliadas em relação à recidiva da patologia numa gravidez subsequente. No total, foram identificados 18 casos (29,5%) de recidiva da IC. Nas 35 mulheres com uma FEVE inicial igual ou superior a 55%, identificaram-se 6 casos de recorrência da CMP (17,1%). Por outro lado, nas 26 mulheres com uma FEVE inicial inferior a 55%, surgiram 12 casos (46,2%) de recidiva da CMP. Fett et al. concluíram que o critério mais importante associado a um risco reduzido de recidiva numa gravidez pós-CMP é a recuperação, definida por uma FEVE igual ou superior a 55%, antes da gravidez subsequente.(33)

Shani et al. descreveram 14 gestações subseqüentes em 9 doentes com diagnóstico de CMP numa gravidez anterior. Neste coorte, a recuperação cardíaca completa (presente em 8 das 9 doentes) associou-se a uma manutenção de uma normal função ventricular na gravidez subsequente. A doente sem recuperação cardíaca na altura da segunda gravidez sofreu uma deterioração progressiva da função cardíaca durante a nova gravidez e acabou por falecer.(5)

Como a recuperação da FEVE não impede a recorrência de CMP numa gravidez subsequente, as doentes devem ser encorajadas a usar métodos contraceptivos adequados. Se a gravidez ocorrer, mulheres que estejam a fazer terapêutica com IECAs ou ARAs devem suspender estes fármacos e iniciar terapêutica com nitratos combinados com hidralazina. Caso estejam a tomar carvedilol, este também deve ser substituído por metoprolol. Em mulheres que escolham ter uma nova gravidez, deve ser realizado um ecocardiograma e uma medição dos níveis séricos de BNP base. Fett et al propuseram que para além da monitorização com um ecocardiograma de base, as mulheres devem ainda realizar um ecocardiograma no segundo e terceiro trimestres da gravidez, no último mês da gestação, no primeiro mês do pós-parto e ainda em qualquer momento em que surjam sintomas sugestivos de IC.(4)

Outra opção, nos casos em que se verifica um acentuado declínio da função cardíaca, passa pela interrupção da gravidez (IVG). No estudo de Elkayam et al., a FEVE média sofreu um declínio de 14% nas 35 mulheres que não foram sujeitas a IVG, comparado com um declínio de apenas 7% nas mulheres que foram submetidas a IVG. Estes dados sugerem que em doentes com uma disfunção ventricular de base, a IVG poderá evitar declínios cardiovasculares

adicionais. Contudo, estes resultados carecem de confirmação em estudos de multicêntricos com uma amostra de maiores dimensões.(34)

Há informação limitada em relação ao *outcome* fetal da gravidez subsequente em mulheres com história prévia de CMP. Um estudo por Ostrzega e Elkayam relatou uma taxa de nados vivos de 93% e uma taxa de abortamento de 5% em mulheres com uma FEVE recuperada. Nas mulheres com uma função ventricular anormal, as taxas foram respetivamente 83% e 17%. Num segundo estudo sobre este tema, por Elkayam et al., 21 de 35 mulheres que não foram sujeitas a aborto tiveram um parto vaginal normal, enquanto que em 14 o parto foi feito por cesariana. Em 13% das mulheres com uma FEVE recuperada o parto foi prematuro. Esta percentagem contrasta com a taxa de prematuridade de 50% observada em mulheres com uma disfunção ventricular esquerda persistente.(34)

XIII. Discussão e Conclusão

A CMP é uma forma de cardiomiopatia dilatada que se apresenta em mulheres na fase final da gravidez ou nos primeiros meses após o parto. Tem critérios diagnósticos bem definidos com base em dados temporais e ecocardiográficos, contudo permanece sub-diagnosticada, com uma incidência que tem significativas variações geográficas (1:300 nalguns países africanos; 1:4000 nalguns países ocidentais). A sua etiologia não está estabelecida, no entanto foram levantadas variadas hipóteses. A inflamação e o stress oxidativo são os fatores patogénicos mais estabelecidos, contudo a investigação do papel do fragmento de 16 kDa da prolactina nesta patologia levou à introdução de fármacos como a bromocriptina (que reduz a secreção da prolactina pela hipófise anterior) no tratamento da CMP.

A apresentação clínica da CMP é idêntica à de outras formas de IC. Os sintomas mais frequentes incluem a dispneia e a taquicardia. Queixas como dor torácica, tosse, dor abdominal, fadiga crónica, vômitos, mal-estar e palpitações também podem estar presentes. Os sinais incluem uma pressão venosa jugular aumentada, galope S3, crepitações pulmonares, hepatomegalia e sopros sugestivos de regurgitação tricúspide ou mitral. O diagnóstico baseia-se neste quadro clínico e em exames auxiliares de diagnóstico dos quais se destaca o ecocardiograma e a ressonância magnética - que ganhou importância nos últimos anos, particularmente na estratificação prognóstica. A utilização de biomarcadores, particularmente do NT-proBNP e da PCR tem também adquirido valor tanto no diagnóstico, como na monitorização do tratamento e na avaliação prognóstica das doentes.

O tratamento farmacológico *standard* é idêntico ao usado noutras formas de IC. Contudo, é fundamental ter especiais cuidados com a toxicidade para o feto (teratogenicidade) e recém-nascido (pela amamentação). Diuréticos e β -bloqueadores constituem atualmente a base do tratamento da CMP. Porém, novas terapias com base nos resultados da investigação da patogénese da CMP (bromocriptina; pentoxifilina; imunoglobulinas) têm tido resultados promissores.

A bromocriptina é um agonista dos recetores da dopamina que reduz a secreção da prolactina pela hipófise anterior e que parece facilitar a recuperação ventricular na CMP. No estudo prospetivo e randomizado de Sliwa et al., verificou-se uma recuperação significativamente superior ($p=0,012$) da FEVE no grupo tratado com bromocriptina (31%) do que a observada no grupo tratado com o regime *standard* isolado (9%). Além disso, o grau de regurgitação mitral melhorou de forma significativa no primeiro grupo quando comparado com o

grupo controlo (-1,9 vs. -0,4; $p=0,013$), tal como vários outros parâmetros de função diastólica.(17) Este estudo pecou, no entanto, pelo tamanho pequeno da amostra ($n=20$) e requer confirmação dos resultados em estudos multicêntricos para confirmar a sua aplicabilidade na população geral.

A pentoxifilina, por sua vez, atua como um inibidor não-seletivo da fosfodiesterase, diminuindo a produção de $\text{TNF-}\alpha$. No estudo prospetivo não randomizado de Sliwa et al., a adição de pentoxifilina à terapia médica *standard* resultou numa melhoria significativa do volume telediastólico ($p=0.0005$) e telesistólico ($p<0.00001$) ventricular esquerdo e subsequentemente da FEVE ($p<0.00001$). A ausência de randomização e a possibilidade de viés de seleção foram limitações significativas deste estudo.(26) Um ensaio clínico randomizado duplamente-cego de grandes dimensões é essencial para a confirmação destes achados.

As imunoglobulinas endovenosas apresentam propriedades imunomoduladoras que podem ser importantes no controlo da componente inflamatória da CMP. No estudo de Bozkurt et al., houve uma melhoria estatisticamente significativa na FEVE de doentes com CMP às quais foram administradas imunoglobulinas endovenosas quando comparadas com o grupo de controlo (26% vs. 13%; $p=0,04$). (4) Apesar dos resultados parecerem favoráveis, a ausência de randomização e o tamanho limitado da amostra constituíram importantes limitações deste estudo, sendo necessários ensaios randomizados multicêntricos de grandes dimensões para averiguar a eficácia desta terapia inovadora.

Intervenções terapêuticas mais invasivas (ex. contrapulsção aórtica e a implantação de dispositivos de assistência ventricular) podem ser necessárias em mulheres que se mantêm dependentes de medicação inotrópica apesar de uma terapêutica médica *standard* otimizada. A transplantação cardíaca deve ser reservada para doentes em que o suporte circulatório mecânico não é possível ou desejável por razões individuais ou em doentes que não recuperam após 6-12 meses com suporte circulatório mecânico.

Está relatada uma grande variabilidade no curso clínico de mulheres diagnosticadas CMP. Na ecocardiografia diagnóstica, uma FEVE diminuída, a presença de trombos ventriculares esquerdos, uma FdE inferior a 20% e dimensões ventriculares esquerdas telediastólicas superiores a 6 cm associam-se a um mau prognóstico. A raça afro-americana, um baixo índice de massa corporal e níveis baixos de colesterol também se associam a piores resultados terapêuticos.

Para todas as doentes é importante garantir um follow-up apertado e duradouro, já que arritmias ventriculares persistentes e morte cardíaca súbita são complicações frequentes. Está recomendada a utilização de contraceptivos para evitar uma nova gravidez. Caso a mulher engravide novamente, deve-se optar por uma monitorização intensiva, e uma grave deterioração da função ventricular pode servir de indicação para uma IVG.

XIV. Bibliografia

1. Kolte D, Khera S, Aronow WS, Palaniswamy C, Mujib M, Ahn C, et al. Temporal Trends in Incidence and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy in the United States: A Nationwide Population-Based Study. *Journal American Heart Association*. 2014.
2. Vakilian F, Tara F, Moosavi F. Peripartum cardiomyopathy (a literature review). *Reviews in Clinical Medicine*. 2014; p. 194-199.
3. Gentry M, Dias J, Luis A, al. e. African-American Women Have a Higher Risk for Developing Peripartum Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: p. 654-659.
4. Garg J, Palaniswamy C, Lanier GM. Peripartum Cardiomyopathy - Definition, Incidence, Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Cardiology in Review*. 2015 Março; 23: p. 69-78.
5. Shani H, Kuperstein R, Berlin A, Arad M, Goldenberg I, Simchen MJ. Peripartum cardiomyopathy - risk factors characteristics and long-term follow-up. *Journal of Perinatal Medicine*. 2015; 43: p. 95-101.
6. Pyatt J, Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad Medical Journal*. 2011 Janeiro: p. 34-39.
7. Biteker M, Kayatas K, Duman D, Turkmen M, Bozkurt B. Peripartum Cardiomyopathy: Current State of Knowledge, New Developments and Future Directions. *Current Cardiology Reviews*. 2014; 10: p. 317-326.
8. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2010; 12: p. 767-778.
9. Shah T, Ather S, Bavishi C, Bambhroliya A, Ma T, Bozkurt B. Peripartum cardiomyopathy: a contemporary review. *Methodist Debaque Cardiovasc Journal*. 2013 Janeiro; p. 38-43.
10. Huang G, Zhang L, Long-Le M, al e. Clinical characteristics and risk factors for peripartum cardiomyopathy. *African Health Sciences*. 2012; 12: p. 26-31.
11. Bello N, Rendon I, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62: p. 1715-1723.
12. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, Yoshida CK, Walton D, Go AS. Epidemiology of Peripartum Cardiomyopathy: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Obstetrics and*

- Gynecology. 2011; 118: p. 583-591.
13. Harper M, Meyer R, Berg C. Peripartum cardiomyopathy: population-based birth prevalence and 7-year mortality. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 120: p. 1013-1019.
 14. Bhattacharyya A, Basra SS, Sen P, Kar B. Peripartum Cardiomyopathy: A Review. *Texas Heart Institute Journal*. 2012; 39: p. 8-16.
 15. Sliwa K, Forster O, Tibazarwa K, Libhaber E, Becker A, Yip A, et al. Long-term outcome of peripartum cardiomyopathy in a population with high seropositivity for human immunodeficiency virus. *International Journal of Cardiology*. 2011; 147: p. 202-208.
 16. Yamac H, Bultmann I, Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D. Prolactin: a new therapeutic target in peripartum cardiomyopathy. *Heart*. 2010 Setembro; p. 1352-1357.
 17. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, et al. Evaluation of Bromocriptine in the Treatment of Acute Severe Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2010; 121: p. 1465-1473.
 18. Morales A, Painter T, Li R, Siegfried JD, Li D, Norton N, et al. Rare Variant Mutations in Pregnancy-Associated or Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2010; 121: p. 2176-2182.
 19. van Spaendonck-Zwarts K, van Tintelen J, van Veldhuisen D, van der Werf R, Jongbloed J, Paulus W, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2010 Maio; 121: p. 2169-2175.
 20. Fett JD. Validation of a Self-test for Early Diagnosis of Heart Failure in Peripartum Cardiomyopathy. *Critical Pathways in Cardiology*. 2011 Março; 10: p. 44-45.
 21. Tibazarwa K, Lee G, Mayosi B, Carrington M, Stewart S, Sliwa K. The 12-lead ECG in peripartum cardiomyopathy. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2012; 23: p. 322-329.
 22. Karaye KM. Right ventricular systolic function in peripartum and dilated cardiomyopathies. *European Journal of Echocardiography*. 2011 Março; p. 372-374.
 23. Baruteau A, Leurent G, Martins R. Peripartum cardiomyopathy in the era of cardiac magnetic resonance imaging: first results and perspectives. *International Journal of Cardiology*. 2010 Setembro; p. 143-145.
 24. Walenta K, Schwarz V, Schirmer S, Kindermann I, Friedrich E, Solomayer E, et al. Circulating microparticles as indicators of peripartum cardiomyopathy. 2012 Fevereiro; p. 1469-1479.
 25. Hilfiker-Kleiner D, Struman I, Hoch M, Podewski E, Sliwa K. 16-kDa prolactin and bromocriptine in postpartum cardiomyopathy. *Current Heart Failure Reports*. 2012 Junho; 9:

p. 174-182.

26. Desplantie O, Tremblay-Gravel M, Avram R, Maquis-Gravel G, Ducharme A, Jolicoeur M. The Medical Treatment of New-Onset Peripartum Cardiomyopathy: A Systematic Review of Prospective Studies. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015; 31: p. 1421-1426.
27. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 2012; p. 1787-1847.
28. Biteker M, Duran NE, Kaya H, Gunduz S, Tanboga HI, Gokdeniz T, et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. *Clinical Research in Cardiology*. 2011; 100: p. 571-577.
29. Loyaga-Rendon RY, Pamboukian SV, Tallaj JA, Acharya D, Cantor R, Starling RC, et al. Outcomes of Patients With Peripartum Cardiomyopathy Who Received Mechanical Circulatory Support. *Circulation Heart Failure*. 2014 Março; p. 300-309.
30. Duncker D, Haghikia A, König T, Hohmann S, Gutleben KJ, Westenfeld R, et al. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function - value of the wearable cardioverter/defibrillator. *European Journal of Heart Failure*. 2014; p. 1331-1336.
31. Saltzberg MT, Szymkiewicz S, Bianco NR. Characteristics and Outcomes of Peripartum Versus Nonperipartum Cardiomyopathy in Women Using a Wearable Cardiac Defibrillator. *Journal of Cardiac Failure*. 2012 Janeiro; 18: p. 21-27.
32. Pillarisetti J, Kondu A, Alani A, Reddy M, Reddy M, Vacek J, et al. Predictors of Recovery and Current State of Implantable Cardioverter-Defibrillator Use. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Julho; 63: p. 2831-2839.
33. Fett J, Fristoe K, Welsh S. Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Internal Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010 Abril; p. 34-36.
34. Elkayam U. Risk of Subsequent Pregnancy in Women With a History of Peripartum Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Outubro; 64: p. 1629-1636.